



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2003026699 A**(43) Date of publication of application: **29.01.03**

(51) Int. Cl.

**C07K 14/47****A61K 38/00****A61P 1/00****A61P 7/00****A61P 11/00****A61P 13/12****A61P 19/02****A61P 19/10****A61P 29/00****A61P 31/18****A61P 35/00****A61P 37/06****A61P 43/00**(21) Application number: **2001214164**(22) Date of filing: **13.07.01**(71) Applicant: **INTER CYTO NANO SCIENCE CO LTD**(72) Inventor: **YOSHIZAKI KAZUYUKI  
SUGIMURA KAZUHISA****(54) IL-6 SIGNAL TRANSMISSION-ANTAGONIZING PEPTIDE**

(57) Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a peptide which has a relatively low mol.wt. and can be used for preventing and treating diseases accompanied of the abnormal production of IL-6.

**SOLUTION:** This IL-6 signal transmission-antagonizing peptide has the following characteristics. (1) The IL-6 signal transmission-antagonizing peptide bound to an

IL-6 receptor exhibits an IL-6 function-inhibiting action on the three-dimensional structure. (2) The basic primary structure of the specific three-dimensional structure formation contains a 6 to 9 amino acid sequence whose both ends are nipped with cysteine molecules. (3) The amino acid sequence has a mol.wt. of 23 kd. The IL-6 signal transmission-antagonizing peptide is an IL-6-binding motif peptide having a human IL-6 signaling-inhibiting action against the human IL-6 receptor.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-26699

(P2003-26699A)

(43) 公開日 平成15年1月29日 (2003.1.29)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
C 0 7 K 14/47	Z N A	C 0 7 K 14/47	Z N A 4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/00		A 6 1 P 1/00	4 H 0 4 5
A 6 1 P 1/00		7/00	
7/00		11/00	
11/00		13/12	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 7 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-214164 (P2001-214164)

(22) 出願日 平成13年7月13日 (2001.7.13)

(71) 出願人 501280921

インターサイト・ナノサイエンス株式会社  
兵庫県尼崎市潮江1-2-1

(72) 発明者 吉崎 和幸

兵庫県芦屋市緑町三丁目8番4号

(72) 発明者 杉村 和久

鹿児島県鹿児島市皇徳寺台五丁目20番5号

(74) 代理人 100075155

弁理士 亀井 弘勝 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I L - 6 シグナル伝達拮抗ペプチド

(57) 【要約】

【課題】 比較的に低分子量であって、I L - 6 異常産生に伴う疾患の予防・治療に使用可能性のあるペプチドを提供する。

【解決手段】 (1) I L - 6 受容体に結合して三次構造上 I L - 6 機能阻害作用を有し、(2) その基本一次構造は両端をシステインではさまれた6~9個のアミノ酸配列を含有し、(3) 分子量が3 k d 以下である、I L - 6 シグナル伝達拮抗ペプチドであって、ヒト I L - 6 受容体に対するヒト I L - 6 のシグナリング阻害作用を有する I L - 6 結合モチーフペプチドである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の性質を有するIL-6シグナル伝達拮抗ペプチド；

- (1) IL-6受容体に結合して三次構造上IL-6機能阻害的作用を有する；
- (2) 前記(1)の特異三次構造形成の基本一次構造は両端をシステインではさまれた6～9個のアミノ酸配列を含有する；および
- (3) 前記(2)のアミノ酸配列の分子量は、3kd以下である。

【請求項2】 前記(2)のアミノ酸配列がシステインではさまれた7個のアミノ酸配列からなり、そのN-末端側から4番目および7番目が疎水性基を有するアミノ酸残基であり、親水生／疎水性のプロットパターンが疎水性パターンを示す請求項1記載のIL-6シグナル伝達拮抗ペプチド。

【請求項3】 前記疎水性基を有するアミノ酸残基がトリプトファン残基である請求項2記載のIL-6シグナル伝達拮抗ペプチド。

【請求項4】 下記のアミノ酸配列を有する請求項1記載のIL-6シグナル伝達拮抗ペプチド；

- (1) システインではさまれたアミノ酸配列が トリプトファン、リジン、ヒスチジン、グルタミン、セリン、バリン、プロリン、メチオニン、アスパラギンおよびアルギニンの群から選択された7アミノ酸を構成アミノ酸とする；および(2) N-末端側から3番目がトリプトファン残基であり、4番目がトリプトファン残基またはアルギニン残基であり、5番目がリジン残基であり、7番目がトリプトファン残基またはアルギニン残基であり、8番目がグルタミン残基である。

【請求項5】 配列番号1～4のいずれかのアミノ酸配列を含有する請求項1記載のIL-6シグナル伝達拮抗ペプチド。

【請求項6】 配列番号5のアミノ酸配列を含有する請求項1記載のIL-6シグナル伝達拮抗ペプチド。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、インターロイキン6 (IL-6) の受容体に結合してIL-6とIL-6受容体の結合を阻害し、IL-6の異常産生に伴う疾患の予防・治療に寄与し得る、IL-6シグナル伝達拮抗ペプチドに関する。

## 【0002】

【従来の技術】 サイトカインは、細胞間の情報伝達を担う蛋白性の化学物質であり、標的細胞の表面上に特徴的な受容体が発現されている。そして、サイトカインが持つ細胞増殖、分化などの生理活性はこの受容体分子とサイトカインが結合することによって発揮される。サイトカインの異常産生は、さまざまな病態に関与することが知られている。

【0003】 IL-6は炎症性サイトカインの一つであり、その異常産生が病態の中心と考えられる疾患が多くみられる。そのような疾患の例として、慢性関節リウマチ、血管炎症候群、二次性アミロイドーシス、キャッスルマン病、間質性肺炎 (LIP)、増殖性糸球体腎炎、炎症性腸疾患 (クローン病)、腎移植に伴う拒絶、骨粗鬆症、エイズ、IL-6産生腫瘍 (多発性骨髄腫、腎癌、子宮頸癌、肺癌、心房粘液腫) あるいは悪液質などが挙げられる。

- 10 【0004】 本発明者らは、これまでにIL-6の異常産生に伴う疾患に対して、ヒト型化抗IL-6受容体抗体 (MRA) によるIL-6の機能阻害が、有効な治療法になることを示している。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、MRAはヒト型化とはいえマウス異種蛋白を含むため、MRAに対する抗体の出現を否定することはできず、MRAの作用低下あるいはアナフィラキシー出現の危険性も完全に除外するわけにはいかない。また、MRAは抗体で高分子 (150kd) であるため、経静脈注入を余儀なくされ、患者の利便性を著しく損なっている。さらに高額であるため経済的にも負担がかかる。

- 20 【0006】 そこで、本発明の目的は、以上の障害を改善し、より低分子で経口可能な安全性の高いIL-6機能阻害剤を提供しようとするものである。

## 【0007】

- 【課題を解決するための手段】 本発明は、生体反応を制御するレセプターとリガンドの結合によるシグナルの伝達を阻害し、かつ当該分子の立体構造を認識するモノクローナル抗体を用いて、ファージペプチドライブラリーより得られる、目的タンパク分子の三次構造を模倣したペプチド配列をもつ免疫制御分子が単離できるという本発明者らの知見 (Nature biotech. 16: 267-270, 1998, J. Immunol. 161: 6622-6628, 1998) に基づき、上述の課題を解決するために、より低分子のIL-6阻害剤としてM13ファージライブラリー (PhD-C7C, Bio Labs, USA) を用いたペプチド開発を試み、数種の抗IL-6抗体結合ファージクローンを得ることに成功し、次いでそれらファージクローンに挿入されたペプチドは共通のアミノ酸配列部位を有することを見出し、それらの知見に基いて本発明を完成したものである。

- 30 【0008】 すなわち、本発明は、以下の発明を包含する。 [1] 下記の性質を有するIL-6シグナル伝達拮抗ペプチド；

- (1) IL-6受容体に結合して三次構造上IL-6機能阻害的作用を有する；
- (2) 前記(1)の特異三次構造形成の基本一次構造は両端をシステインではさまれた6～9個のアミノ酸配列を含有する；および
- 50 (3) 前記(2)のアミノ酸配列の分子量は、3kd以下であ

る。

【0009】 [2] 前記(2)のアミノ酸配列がシステインでは含まれた7個の天然アミノ酸配列からなり、そのN-末端側から4番目および7番目が疎水性基を有するアミノ酸残基であり、親水性/疎水性のプロットパターンが疎水性パターンを示す前記 [1] 項記載の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチド。

【3】 前記疎水性基を有するアミノ酸残基がトリプトファン残基である前記 [2] 項記載の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチド。

【0010】 [4] 下記のアミノ酸配列を有する前記 [1] 項記載の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチド：  
(1)システインでは含まれたアミノ酸配列が トリプトファン、リジン、ヒスチジン、グルタミン、セリン、バリン、プロリン、メチオニン、アスパラギンおよびアルギニンの群から選択された7アミノ酸を構成アミノ酸とする；および(2) N-末端側から3番目がトリプトファン残基であり、4番目がトリプトファン残基またはアルギニン残基であり、5番目がリジン残基であり、7番目がトリプトファン残基またはアルギニン残基であり、8番目がグルタミン残基である。

【0011】 [5] 配列番号1~4のいずれかのアミノ酸配列を含有する前記 [1] 項記載の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチド。

【6】 配列番号5のアミノ酸配列を含有する前記 [1] 項記載の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチド。  
本発明の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチドは、後述の試験例でも示されるとおり、ヒト IL-6 レセプターを表現するヒト K T-3 細胞に対して増殖抑制作用を示すが、マウス IL-6 受容体を有するマウス M H 6 0 に対しては増殖抑制を示さない。すなわち、ヒト IL-6 受容体への IL-6 の結合を特異的に阻害する。このことは、本ペプチドはヒト IL-6 受容体に結合する抗原そのもの、あるいは立体構造上機能的に類似であることを意味する。すなわち、IL-6 受容体に結合して三次構造上 IL-6 機能阻害の作用を有するものである。

【0012】 前記 [1] 項のペプチドにおいて、「両端をシステインでは含まれた6~9個のアミノ酸配列」とは、両端のシステインを含み計8~11個のアミノ酸配列を含有することを意味する。前記 [3] 項の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチドにおいて、疎水性基を有するアミノ酸残基としては、例えばトリプトファン、フェニルアラニン、イソロイシン、ロイシンあるいはバリン残基などが挙げられ、特にトリプトファン残基であることが好ましい。そして、このペプチドは、親水性/疎水性のプロットパターンが疎水性パターンを有するものが、IL-6 受容体に結合して三次構造上 IL-6 機能を阻害する作用をより高く示す。

【0013】 本発明の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチドは、前記 [1] ~ [6] のいずれかに記載のペプチド

を有し、IL-6 の機能阻害作用を有するペプチドを包含する。また、前記 [1] ~ [6] のいずれかに記載のペプチドを複数にわたって有していてもよく、例えば配列番号1~5のアミノ酸配列を同一または異なって2種以上を有していてもよい。本発明の IL-6 シグナル伝達拮抗ペプチドを構成するアミノ酸としては、天然アミノ酸を包含する。

【0014】

【発明の実施の形態】 本発明のペプチドは、ファージディスプレイ法により IL-6 阻害分子を検索することにより得られる。例えば、両端をシステインでは含まれ、無差別配列した7アミノ酸より成るペプチドを表現した M I 3 ファージライブラリー (P h D - C 7 C , B i o L a b s , U S A ) を用いて、抗 IL-6 抗体をコートしたプレートにまき、結合したファージを溶出する。次に、溶出ファージを大腸菌 (E R 2 5 3 7 ) に感染させて増幅する。この操作を再度繰返すことによりファージのクローン化を行う。抗 IL-6 抗体特異結合クローンを選択するため、抗 IL-6 抗体、ヒト Ig、ヒトアルブミン、B S A、またはゼラチンをコートしたディッシュを用いて、得られるクローンをビオチン化抗 M I 3 抗体に反応させて検出し、抗 IL-6 抗体に特異的に結合するクローンを得る。通常、この方法により、3~5種のクローンが得られるが、数を増やすために繰返して実施してもよい。IL-6 依存増殖するヒトリリンパ球細胞に対して増殖阻害試験を行い、目的とするクローンを選択する。

【0015】 本発明のペプチドは、アミノ酸配列において前記 [1] のとおりの特徴を有し、ヒト IL-6 シグナル伝達に対し拮抗作用を有する。配列番号1~5のペプチドは、その具体例である。本発明のペプチドは、公知の方法によって化学合成することもでき、例えばペプチド自動合成装置によって合成することができる。この基本的な合成過程は R. B. Merifield [アドバンス イン エンザイモロジー (Advance in Enzymology) 32, 221-296(1969)] の方法を適用できる。この方法は、カルボキシル末端のアミノ酸を樹脂担体に共有結合させておき、 $\alpha$ -アミノ基の保護基の除去、保護アミノ酸の縮合を順次繰返して、アミノ末端に向けてペプチド鎖を延長させ目的のアミノ酸配列を有するペプチド樹脂を得ることを原理とするものである。

【0016】 各アミノ酸の縮合や $\alpha$ -アミノ基の保護基の除去等は、ほぼ同一の条件でなされ、中間体の精製も行わないため、合成に際しては一般に高度な熟練は要求されない。しかもこの方法は迅速であり、種々のペプチドを合成するに際し、非常に便利な方法である。こうして得られた保護ペプチド樹脂を、例えば無水フッ化水素、トリフルオロメタンスルホン酸もしくはトリフルオロ酢酸と種々の添加物の共存下に反応させることにより、ペプチドを樹脂から脱離させることと全保護基の除

去を一段階で行うことができる。

【0017】得られたペプチド粗製物は、ペプチドを精製する公知の手段で精製することができる。例えば、ゲル濾過、陽イオン交換樹脂もしくは陰イオン交換樹脂を用いるイオン交換クロマトグラフィー、さらには疎水クロマトグラフィー、分配吸着クロマトグラフィーなど、種々の原理によるカラムクロマトグラフィーや高速液体クロマトグラフィーが挙げられる。本発明のペプチドは種々の塩の形で得ることができる。その塩としては、例えば無機酸や、蟻酸、酢酸、酒石酸、クエン酸などの有機酸との塩、もしくはナトリウムやアンモニアなどの無機塩基や、トリエチルアミン、エチルアミン、メチルアミンなどの有機塩基との塩が挙げられる。

【0018】本発明のペプチドは、IL-6の異常産生に伴う疾患の予防・治療薬として使用可能である。それらの疾患としては、前記したように、慢性関節リウマチ、血管炎症候群、二次性アミロイドーシス、キャッスルマン病、間質性肺炎(LIP)、増殖性糸球体腎炎、炎症性腸疾患(クローン病)、腎移植に伴う拒絶、骨粗鬆症、エイズ、IL-6産生腫瘍(多発性骨髄腫、腎癌、子宮頸癌、肺癌、心房粘液腫)あるいは悪液質などが挙げられる。

【0019】本発明のペプチドを医薬として用いるには、そのまま粉末として、または他の薬理学的に許容され得る担体、賦形剤または希釈剤とともに医薬組成物(例、注射剤、錠剤、カプセル剤、液剤)として、温血動物(例、ヒト)に対して非経口的または経口的に安全に投与することができる。注射剤の製剤化は、例えば生理食塩水またはブドウ糖やその他の補助薬を含む水溶液を用い、常法に従って行われる。錠剤、カプセル剤等の医薬組成物も常法に従って調製し得る。また、徐放性の錠剤、顆粒剤、カプセル剤などに製剤化してもよい。

【0020】本発明のペプチドを上記の疾患用医薬として用いるとき、その投与量は、症状、投与経路などを考慮して適宜に選択されるが、例えば1日量1 $\mu$ gないし1mg/kgの範囲から適量を投与することが考えられる。本発明ペプチドが有するIL-6機能阻害作用は、常法によって、ヒトIL-6遺伝子またはその関連遺伝子トランスジェニックアニマル(例、トランスジェニックマウス)あるいはまたヒト組織を移植した免疫不全マウス(SCIDマウス)を用いて確認することも可能である。

【0021】なお、この明細書や図面におけるアミノ酸配列の左から右への方向は、N末端からC末端への方向を表す。アミノ酸を略号で表示する場合、次に示すとおり、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略語に基いて記載する。また、アミノ酸に関して光学異性体があり得る場合、L-体を示すものとする。TrpまたはW:トリプトファン、LysまたはK:リジン、HisまたはH:ヒスチジン、Glnまた

はQ:グルタミン、SerまたはS:セリン、ValまたはV:バリン、ProまたはP:プロリン、MetまたはM:メチオニン、AspまたはD:アスパラギン酸、ArgまたはR:アルギニン、CysまたはC:システイン。

#### 【0022】

【実施例】以下に、実施例および試験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。

実施例1. 抗IL-6抗体結合ファージクローンの取得  
M13ファージのPIIIのN末に無差別配列した両端にシステインを配する計9アミノ酸よりなるペプチドを発見するライブラリーを用いてマウス抗IL-6抗体(B-E8 (IgG1, DIACLONE))をコートした35mmのプラスチックプレートにまき、非結合ファージを0.5%Tween20/トリスバッファー(pH7.5)で洗浄後、結合したファージを0.1Mグリシン塩酸バッファー(pH2.2)で溶出した。ファージクローンを含む溶出液を直ちにトリス塩酸バッファー(pH9.1)で中和した後、大腸菌(ER2537)に感染させファージを増殖させた。上記方法を2-3度繰返し、抗IL-6抗体結合ファージクローンを得た(図1)。

#### 【0023】実施例2. 抗IL-6抗体特異結合クローンの取得

マイクロタイタープレートにそれぞれ抗IL-6抗体、BSA、MIP-1 $\alpha$ 、IgG等を結合させ、5%ゼラチンでブロック後、抗IL-6抗体結合クローンを加え、非結合ファージを洗い出した後、ビオチン化抗M13mAbを反応させ、アルカリフォスファターゼ結合ストレプトアビジン(Vector Lab, Burlingame, California)を用いて発色させ、405nmの吸光で検出した。

#### 【0024】実施例3. ファージクローンによるIL-6依存増殖阻害

1) IL-6依存性マウスMH-60細胞を用いた増殖阻害

IL-6依存性に増殖するマウスミエローマMH-60細胞(マウスIL-6受容体を表現)にファージクローン液(50 $\mu$ l)を加え、その後7.5pg/mlのrhIL-6を加えて48時間培養し、その増殖阻害を、MTTアッセイを用いて検討した。完全阻害のコントロールとして1 $\mu$ g/mlのラット抗マウスIL-6受容体抗体(MR16-1)を用いた。

【0025】2) IL-6依存性ヒトKT-3細胞を用いた増殖阻害

IL-6依存性ヒトKT-3細胞(ヒトIL-6受容体を表現)にファージクローンを2.5 $\mu$ g/ml、5 $\mu$ g/ml、10 $\mu$ g/ml、20 $\mu$ g/ml、40 $\mu$ g/ml加え、その後250pg/mlのrhIL-6を加えて5日間培養し、WST-8(同仁化学)アッセイを行い増殖抑制の有無を検討した。完全阻害のコントロ

ールとして  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  のヒト型化抗 IL-6 受容体抗体 (MRA) を用いた。

【0026】試験例 1. 抗 IL-6 抗体結合 M13 ファージクローンによる IL-6 依存性増殖細胞の増殖抑制の検討

1) マウス MH-60 細胞 (マウス IL-6 受容体を表現)

抗 IL-6 抗体に結合する 9 種のファージクローンによる  $7.5 \text{ pg}/\text{ml}$  の rh IL-6 存在下での MH-60 細胞増殖阻害効果を検討したところ、図 2 に示すようにいずれのクローンも阻害効果を示さなかった。

【0027】2) ヒト KT-3 細胞 (ヒト IL-6 受容体を表現)

上記 1) で用いた 8 種のファージクローンを  $250 \text{ pg}/\text{ml}$  の rh IL-6 存在下で KT-3 細胞と培養し、その増殖抑制効果を検討したところ、図 3 に示すように数種のクローンで濃度依存性に抑制効果が示された。特に、クローン #7、#37、#6、#14、#20 が強く抑制した。実施例 4. IL-6 依存増殖クローンの発現ペプチド解析

システインではさんで挿入された 7 アミノ酸は以下の表 1 の配列であった。アミノ酸配列から #7、#37、#6 および #20 のペプチドは疎水性を示し、そのパターンに類似性が示された。

【0028】

【表 1】

Clone No.	CXXXXXXXXC	Hydrophilicity/ Hydrophobicity Plot
#6	CVWWKHWQC	
#7	CSWWKQWQC	
#20	CVWWKHWQC	
#37	CPWWKMWQC	
#14	CDWRKHRQC	
#1	CPWHKSWQC	

【0029】表 1 において、#6、#7、#20、#37 および #14 のペプチドは、それぞれ配列番号 1、配列番号 2、配列番号 3、配列番号 4 および配列番号 5 に相当するものである。また、#1 のペプチドは、配列番号 6 に相当する。

【0030】

【発明の効果】本発明のペプチドは、ヒト IL-6 受容体に対するヒト IL-6 のシグナリング阻害作用を有する IL-6 結合モチーフペプチドであるが、げっ歯類の IL-6 受容体にはこの阻害作用を示さない。従って、本発明のペプチドは、ヒト IL-6 の異常産生に伴う炎症性疾患に対して免疫療法的な予防・治療薬として、安全に使用できる。また、このペプチドは  $3 \text{ kd}$  以下の低

分子量であってもよく、医薬として用いるとき、吸収性や製剤化において有利に適用可能である。

【0031】

【配列表】SEQUENCE LISTING

<110> Inter Cyto Nano Science. Co.

<120> Peptides having antagonistic activity to IL-6 receptor

<130> 103363

<160> 6

10 <210> 1

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220> unsure

<221> unsure

<222> unsure

<223> Antagonist

<400> 1

Cys Val Trp Trp Lys His Trp Gln Cys

20 <210> 2

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220> unsure

<223> Antagonist

<400> 2

Cys Ser Trp Trp Lys Gln Trp Gln Cys

<210> 3

<211> 9

30 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220> unsure

<223> Antagonist

<400> 3

Cys Val Trp Trp Lys His Trp Gln Cys

<210> 4

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

40 <220> unsure

<223> Antagonist

<400> 4

Cys Pro Trp Trp Lys Met Trp Gln Cys

<210> 5

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220> unsure

<223> Antagonist

50 <400> 5

Cys Asp Trp Arg Lys Hist Arg Gln Cys

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 9

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt; unsure

&lt;221&gt; unsure

&lt;222&gt; unsure

&lt;223&gt; Antagonist

&lt;400&gt; 6

Cys Pro Trp His Lys Ser Trp Gln Cys

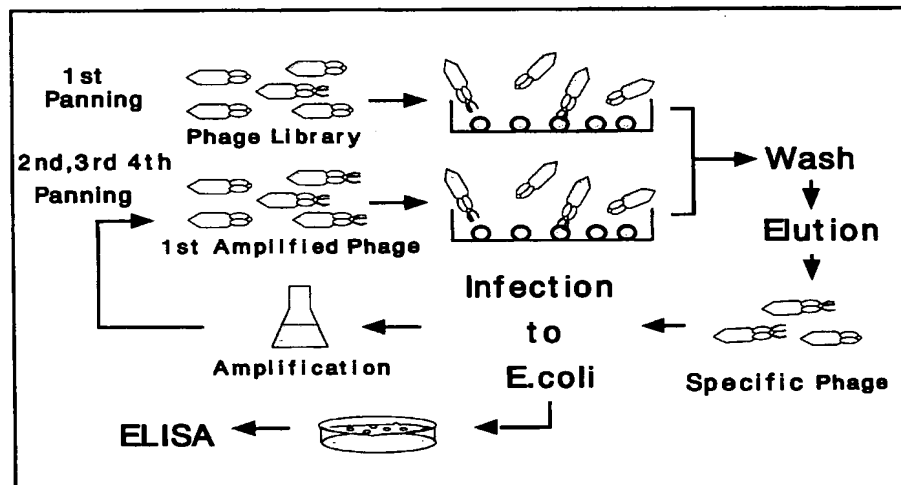
【図面の簡単な説明】

【図 1】 特異的結合能を持つファージクローンの選択方法を示す。

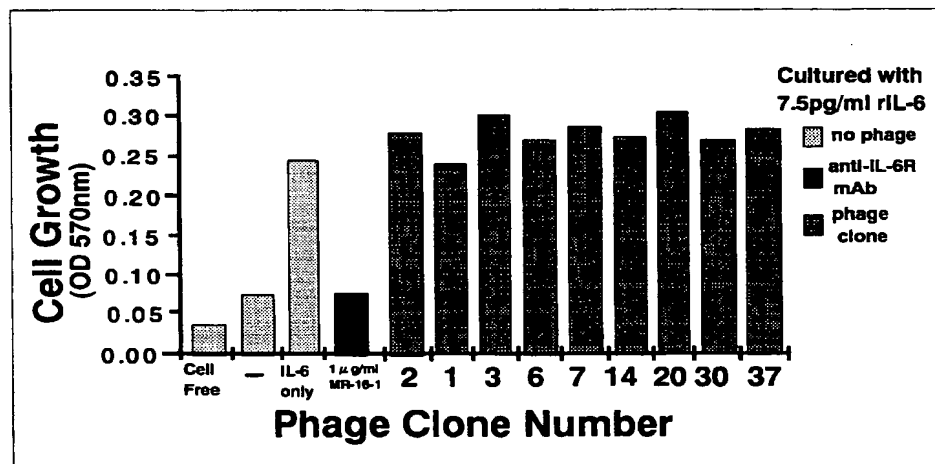
【図 2】 IL-6 依存マウス細胞株、MH 60 を用いたファージクローンによる増殖阻害実験の結果を示す。

【図 3】 ファージクローンによる IL-6 依存性ヒト細胞株、KT-3 の増殖阻害を示す。

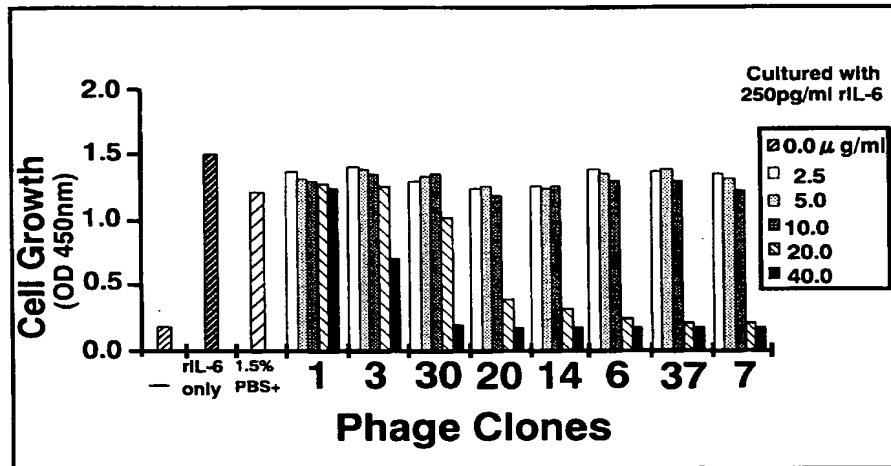
【図 1】



【図 2】



【図 3】



フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	メモート* (参考)
A 6 1 P 13/12		A 6 1 P 19/02	
19/02		19/10	
19/10		29/00	1 0 1
29/00	1 0 1	31/18	
31/18		35/00	
35/00		37/06	
37/06		43/00	1 1 1
43/00	1 1 1	A 6 1 K 37/02	

F ターム (参考) 4C084 AA07 BA01 BA08 BA17 BA23  
 DA18 NA14 ZA511 ZA661  
 ZA811 ZA961 ZA971 ZB081  
 ZB111 ZB151 ZB261 ZC421  
 ZC551  
 4H045 AA10 CA40 EA22 FA74